

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pombiliti 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 105 mg de cipaglucohydase alfa.  
Après reconstitution de chaque flacon (voir rubrique 6.6), la solution concentrée contient 15 mg de cipaglucohydase alfa\* par ml.

\*L' $\alpha$ -glucosidase acide humaine avec N-glycanes bisphosphorylés (bis-M6P) est produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

### Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 10,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré)

Poudre lyophilisée blanche à légèrement jaunâtre

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Pombiliti (cipaglucohydase alfa) est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué en association avec le stabilisateur enzymatique (le miglustat) dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en  $\alpha$ -glucosidase acide [GAA]).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

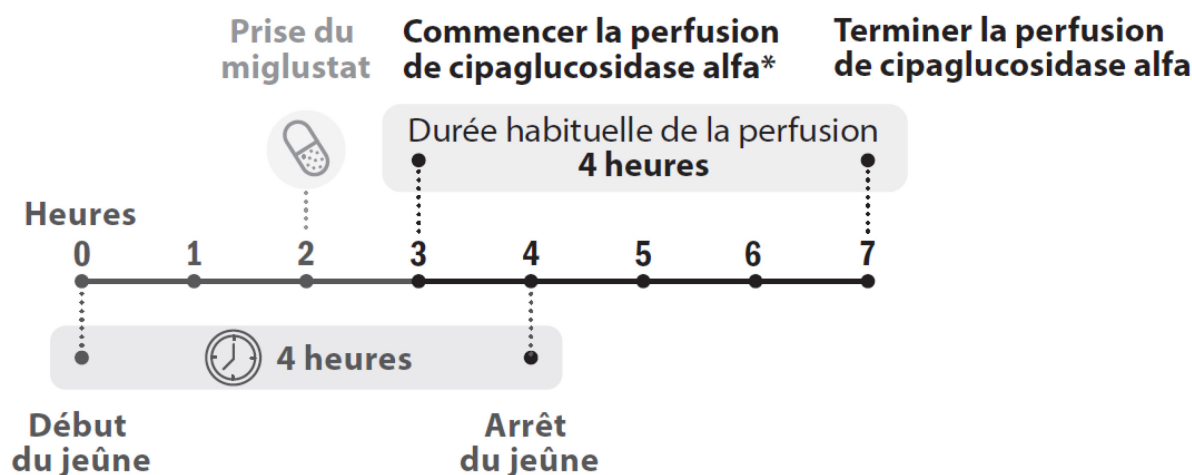
Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques ou neuromusculaires héréditaires.

La cipaglucohydase alfa doit être administrée en association avec des gélules de 65 mg de miglustat. Pour cette raison, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du miglustat gélules de 65 mg doit être consulté avant de prendre la cipaglucohydase alfa afin de déterminer le nombre de gélules (basé sur le poids corporel), l'heure de la prise et la durée de jeûne nécessaires.

## Posologie

La dose recommandée de la cipaglucoisidase alfa est de 20 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines. La perfusion de Pombiliti doit commencer une heure après la prise des gélules de miglustat. En cas de retard de la perfusion, celle-ci doit commencer au plus tard 3 heures après la prise du miglustat.

**Figure 1. Calendrier de dosage**



\* La perfusion de cipaglucoisidase alfa doit commencer 1 heure après la prise des gélules de miglustat. En cas de retard de la perfusion, celle-ci doit commencer au plus tard 3 heures après la prise du miglustat.

La réponse des patients au traitement doit être évaluée systématiquement sur la base d'une évaluation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie. En cas de réponse insuffisante ou d'effets secondaires intolérables, l'arrêt de la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat doit être envisagé, voir rubrique 4.4. La prise des deux médicaments doit être soit poursuivie, soit interrompue.

### *Passage d'un traitement enzymatique substitutif (TES) à un autre*

En cas de passage d'un autre TES à la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat, le patient peut commencer le traitement par la cipaglucoisidase alfa et le miglustat au moment prévu pour l'administration suivante (c.-à-d. environ 2 semaines après la dernière administration de la TES).

Les patients qui sont passés d'un autre TES à la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat doivent être informés de poursuivre toute prémédication utilisée avec le TES précédent afin de minimiser les réactions liées à la perfusion (RLP). En fonction de la tolérance, la prémédication peut être modifiée (voir rubrique 4.4).

### *Dose manquée*

Si la perfusion de la cipaglucoisidase alfa ne peut pas être commencée dans les 3 heures suivant l'administration orale du miglustat, le traitement par la cipaglucoisidase alfa et le miglustat doit être reprogrammé au moins 24 heures après la prise du miglustat. Si l'administration a été omise à la fois pour la cipaglucoisidase alfa et le miglustat, le traitement doit avoir lieu dès que possible.

## Populations particulières

### *Personnes âgées*

L'expérience relative à l'utilisation de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale et hépatique*

La sécurité et l'efficacité de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique. En cas d'administration toutes les deux semaines, l'augmentation de l'exposition plasmatique au miglustat résultant d'une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère ne devrait pas avoir d'impact perceptible sur l'exposition à la cipaglucoSIDase alfa et ne devrait pas affecter l'efficacité et la sécurité d'emploi de la cipaglucoSIDase alfa de manière cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale. La sécurité d'emploi et l'efficacité de la cipaglucoSIDase alfa chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été évaluée. Par conséquent, aucun schéma posologique ne peut être recommandé pour ces patients.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le traitement par le miglustat n'ont pas encore été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

La cipaglucoSIDase alfa doit être administrée par perfusion intraveineuse.

La perfusion de la dose de 20 mg/kg est normalement administrée sur une durée de 4 heures si elle est tolérée. La perfusion doit être administrée de manière progressive. Une perfusion initiale de cipaglucoSIDase alfa à un débit de 1 mg/kg/h est recommandée. Ce débit de perfusion peut être progressivement augmenté de 2 mg/kg/h environ toutes les 30 minutes en l'absence de signes de réactions liées à la perfusion (RLP), jusqu'à atteindre un débit de perfusion maximal de 7 mg/kg/h. Le débit de perfusion doit être déterminé en fonction de l'expérience antérieure du patient pendant la perfusion. Le débit de perfusion peut être ralenti ou la perfusion peut être interrompue temporairement en cas de RLP légères à modérées. En cas d'allergie sévère, d'anaphylaxie, de RLP graves ou sévères, l'administration doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### *Perfusion à domicile*

La perfusion de cipaglucoSIDase alfa à domicile peut être envisagée chez les patients qui tolèrent bien leurs perfusions et qui n'ont pas d'antécédents de RLP modérées ou sévères depuis quelques mois. La décision de faire passer un patient aux perfusions à domicile doit être prise après évaluation et sur recommandation du médecin traitant. Les comorbidités sous-jacentes d'un patient et sa capacité à respecter les exigences liées à la perfusion à domicile doivent être prises en compte lors de l'évaluation de son éligibilité à recevoir une perfusion à domicile. Les critères suivants doivent être considérés :

- Le patient ne doit présenter aucune affection concomitante en cours qui, selon l'avis du médecin, pourrait affecter la capacité du patient à tolérer la perfusion.
- Le patient est considéré comme médicalement stable. Une évaluation complète doit être effectuée avant le début de la perfusion à domicile.
- Le patient doit avoir reçu pendant quelques mois des perfusions de cipaglucoSIDase alfa sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe, dans un hôpital ou dans un autre cadre approprié aux soins ambulatoires. La documentation d'un schéma de perfusions bien tolérées est une condition préalable à l'initiation de la perfusion à domicile.

- Le patient doit être volontaire et capable de se conformer aux procédures de perfusion à domicile.
- L'infrastructure, les ressources et les procédures de perfusion à domicile, y compris la formation, doivent être établies et mises à la disposition du professionnel de santé. Le professionnel de santé doit être toujours disponible pendant la perfusion à domicile et pendant une durée déterminée après la perfusion, en fonction de la tolérance du patient avant de commencer la perfusion à domicile.

Si le patient présente des réactions indésirables pendant la perfusion à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4). Il peut être nécessaire de réaliser les perfusions suivantes dans un hôpital ou dans un cadre approprié de soins ambulatoires jusqu'à l'arrêt de la survenue de toute réaction indésirable de ce type. La dose et le débit de la perfusion ne doivent pas être modifiés sans consulter le médecin prescripteur.

Le produit reconstitué avant la dilution est une solution d'aspect transparent à opalescent, incolore à légèrement jaune. Pour les instructions sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité, mettant en jeu le pronostic vital, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, en cas d'échec de la reprise du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Contre-indication au miglustat.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Anaphylaxie et réactions liées à la perfusion

Des anaphylaxies et des RLP graves sont survenues chez certains patients pendant la perfusion de cipaglucoaldose alfa et après celle-ci, voir rubrique 4.8. Une prémédication par un antihistaminique oral, des antipyrétiques et/ou des corticoïdes peut être administrée pour aider à atténuer les signes et symptômes de RLP présentés avec un traitement antérieur par TES. Une réduction du débit de perfusion, une interruption temporaire de la perfusion, un traitement symptomatique par antihistaminique oral ou antipyrétiques et des mesures de réanimation appropriées doivent être envisagés pour prendre en charge les RLP graves. Les RLP légères à modérées et transitoires peuvent être gérées de manière adéquate en ralentissant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion ; un traitement médical ou l'arrêt de la cipaglucoaldose alfa n'est pas toujours nécessaire.

En cas d'anaphylaxie ou de réactions allergiques sévères, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré. Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées, et un équipement de réanimation cardiopulmonaire doit être facilement disponible. Les risques et les bénéfices de la ré-administration de la cipaglucoaldose alfa après une anaphylaxie ou une réaction allergique sévère doivent être soigneusement pris en compte, et des mesures de réanimation appropriées doivent être mises à disposition si la décision est prise de ré-administrer le médicament. Si un patient présente une anaphylaxie ou des réactions allergiques sévères à domicile et si le traitement est poursuivi, les perfusions suivantes doivent avoir lieu dans un établissement médical équipé pour faire face à de telles urgences médicales.

### Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë chez les patients sensibles

Chez les patients présentant une maladie respiratoire sous-jacente aiguë ou une altération de la fonction cardiaque et/ou respiratoire, il peut exister un risque d'exacerbation grave de leur atteinte cardiaque ou respiratoire pendant les perfusions. Un soutien médical approprié et des mesures de surveillance doivent être facilement disponibles pendant la perfusion de la cipaglucoSIDase alfa.

### Réactions liées au complexe immunitaire

Des réactions liées au complexe immunitaire ont été rapportées avec d'autres TES chez des patients présentant des titres élevés d'anticorps IgG, incluant des réactions cutanées sévères et un syndrome néphrotique. Un effet de classe potentiel ne peut être exclu. Les patients doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels signes cliniques et symptômes de réactions systémiques liées au complexe immunitaire pendant qu'ils reçoivent la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat. En cas de réactions liées au complexe immunitaire, l'interruption de l'administration de la cipaglucoSIDase alfa doit être envisagée et un traitement médical approprié doit être instauré. Les risques et les bénéfices de la ré-administration de la cipaglucoSIDase alfa après une réaction liée au complexe immunitaire doivent être reconsidérés spécifiquement pour chaque patient.

### Sodium

Ce médicament contient 10,5 mg de sodium par flacon. Cela équivaut à 0,52 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS qui est de 2 g de sodium pour un adulte.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée concernant l'utilisation de la cipaglucoSIDase alfa ou de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat. Étant donné que la cipaglucoSIDase alfa est une protéine humaine recombinante, il est peu probable qu'elle présente des interactions médicamenteuses par la voie du cytochrome P450 ou de la P-gp.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Contraception chez les femmes

Des mesures contraceptives fiables doivent être utilisées par les femmes en âge de procréer pendant le traitement par la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3). Ce médicament n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception fiable.

### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat et avec le miglustat seul ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat n'est pas recommandée pendant la grossesse.

## Allaitement

On ne sait pas si la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence la sécrétion du miglustat et l'excrétion de la cipaglucosidase alfa dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

## Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de la cipaglucosidase alfa seule ou en association avec le miglustat sur la fertilité.

Chez les rats mâles, aucun effet sur la spermatogenèse n'a été observé après l'administration de cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat ou de cipaglucosidase alfa seule (voir rubrique 5.3).

Chez les rats femelles, une augmentation de la perte avant implantation a été observée avec la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat et avec le miglustat seul (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La cipaglucosidase alfa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des sensations vertigineuses, une hypotension et une somnolence ont été rapportés comme effets indésirables. La prudence est requise lors de la conduite de véhicules, ou de l'utilisation d'outils ou de machines après avoir reçu la cipaglucosidase alfa.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés uniquement imputables à la cipaglucosidase alfa étaient des sensations vertigineuses (2,6 %), des bouffées congestives (2,0 %), une somnolence (2,0 %), une gêne thoracique (1,3 %), de la toux (1,3 %), un gonflement au site de perfusion (1,3 %) et des douleurs (1,3 %).

Les effets indésirables graves rapportés, uniquement imputables à la cipaglucosidase alfa étaient l'œdème pharyngé (0,7 %), la présyncope (0,7 %), la fièvre (0,7 %), des frissons (0,7 %), la dyspnée (0,7 %) et des sibilances (0,7 %).

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

L'évaluation des réactions indésirables a été renseignée par les patients traités par la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat à partir de l'analyse groupée des données de sécurité issue de 3 études cliniques. Au total, la durée moyenne de l'exposition était de 28,0 mois.

Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le Tableau 1. Les catégories de fréquence correspondantes sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Résumé des effets indésirables observés chez des patients traités par cipaglucoSIDase alfa**

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effet indésirable (terme préférentiel)
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réaction anaphylactique <sup>‡1</sup>
	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses*, tremblements, somnolence*, dysgueusie, paresthésie
	Peu fréquent	Troubles de l'équilibre, sensation de brûlure*, migraine <sup>4</sup> , présyncope*
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie <sup>6</sup>
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées congestives*, hypotension
	Peu fréquent	Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée, toux*
	Peu fréquent	Asthme, gêne oropharyngée*, œdème pharyngé*, sibilances*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausées, douleurs abdominales <sup>7</sup> , flatulences, distension abdominale, vomissements
	Peu fréquent	Dyspepsie*, douleur œsophagienne*, spasmes œsophagiens, gêne buccale*, douleur buccale, gonflement de la langue*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Urticaire <sup>3</sup> , rash <sup>2</sup> , prurit, hyperhidrose
	Peu fréquent	Altération de la couleur cutanée, œdème cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Spasmes musculaires, myalgie, arthralgie, faiblesse musculaire
	Peu fréquent	Douleur au flanc, fatigue musculaire, raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, fièvre, frissons, gêne thoracique*, gonflement au site de perfusion*, douleur*, gonflement périphérique
	Peu fréquent	Asthénie, douleur faciale, douleur au site de perfusion*, malaise*, douleur thoracique non cardiaque, gonflement du visage*
Investigations	Fréquent	Pression artérielle augmentée <sup>5</sup>
	Peu fréquent	Fluctuations de la température corporelle*, numération lymphocytaire diminuée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Abrasion cutanée*

\* Rapportés avec la cipaglucoSIDase alfa uniquement

‡ Voir ci-dessous « Réactions liées à la perfusion ».

<sup>1</sup> L'anaphylaxie, les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes sont regroupées sous « réactions anaphylactiques ».

<sup>2</sup> Les rash et rash érythémateux et rash maculeux sont regroupés sous « éruption cutanée ».

<sup>3</sup> L'urticaire, le rash urticarien et l'urticaire mécanique sont regroupés sous « urticaire ».

<sup>4</sup> La migraine et la migraine avec aura sont regroupées sous « migraine ».

<sup>5</sup> L'hypertension et la pression artérielle augmentée sont regroupées sous « pression artérielle augmentée ».

<sup>6</sup> La tachycardie et la tachycardie sinusale sont regroupées sous « tachycardie ».

<sup>7</sup> Les douleurs abdominales, les douleurs abdominales hautes et les douleurs abdominales basses sont regroupées sous « douleurs abdominales ».

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### *Réactions liées à la perfusion (RLP)*

Les RLP suivantes ont été rapportées dans l'étude de phase 3 pendant la perfusion de la cipaglucoSIDase alfa ou dans les 2 heures suivant la fin de cette perfusion : distension abdominale, frissons, fièvre, sensations vertigineuses, dysgueusie, dyspnée, prurit, rash et bouffées congestives.

0,7 % des patients ont présenté un effet indésirable grave du type anaphylaxie (caractérisée par un prurit généralisé, une dyspnée et une hypotension) au cours de l'étude de phase 3 menée chez des patients recevant la cipaglucoSIDase alfa et le miglustat. 1,3 % des patients recevant la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat ont arrêté le traitement en raison de RLP (anaphylaxie et frissons). La plupart des RLP étaient de nature transitoire et de sévérité légère ou modérée.

### *Immunogénicité*

Dans l'étude de phase 3, le pourcentage de patients naïfs de TES traités par la cipaglucoSIDase alfa avec des anticorps anti-rhGAA spécifiques positifs et des titres détectables est passé de 0 % à l'inclusion à 87,5 % lors de la dernière visite de l'étude ; le pourcentage de patients préalablement traités par TES avec des anticorps anti-rhGAA spécifiques positifs et des titres détectables est resté stable chez les patients traités par la cipaglucoSIDase alfa (83,1 % à l'inclusion à 74,1 % lors de la dernière visite de l'étude).

La majorité des patients préalablement traités par TES et des patients naïfs de TES traités par la cipaglucoSIDase alfa étaient positifs pour les anticorps neutralisants (AcN) après le traitement. L'incidence des AcN inhibant l'activité enzymatique était similaire chez les patients traités soit par la cipaglucoSIDase alfa ou par l'alglucoSIDase alfa.

Les patients qui présentaient une RLP après le traitement ont été testés pour les IgE anti-rhGAA (immunoglobuline E) après la survenue d'une RLP ; il n'y avait pas de lien clair entre la survenue d'une RLP et le taux d'IgE anti-rhGAA ou d'anticorps anti-rhGAA totaux.

Globalement, il n'y avait pas de lien apparent entre l'immunogénicité et la sécurité, la pharmacocinétique ou les effets pharmacodynamiques. Cependant, les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de réactions systémiques liées au complexe immun, voir rubrique 4.4.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Aucune dose de la cipaglucoSIDase alfa excédant 20 mg/kg de poids corporel n'a été étudiée et aucune expérience de surdosage accidentel permettant de documenter la prise en charge d'un surdosage n'a été observée. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir les rubriques 4.4 et 4.8.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, enzymes. Code ATC : A16AB23



## Mécanisme d'action

La maladie de Pompe est causée par un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) qui dégrade le glycogène en glucose dans les lysosomes. La cipaglusosidase alfa est conçue pour remplacer l'enzyme endogène absente ou altérée.

La cipaglusosidase alfa est stabilisée par le miglustat, minimisant la perte d'activité enzymatique dans le sang pendant la perfusion de cette enzyme hydrolytique spécifique du glycogène, enrichie en N-glycanes bis-M6P pour une liaison à haute affinité avec le récepteur du mannose-6-phosphate (CI-MPR) indépendant des cations. Après fixation, elle est internalisée dans le lysosome, où elle subit un clivage protéolytique et une coupure des groupements N-glycanes, qui sont tous deux nécessaires pour produire la forme la plus mature et la plus active de l'enzyme GAA. La cipaglusosidase alfa exerce alors une activité enzymatique en clivant le glycogène, en réduisant le glycogène intramusculaire et en améliorant les lésions tissulaires.

## Efficacité et sécurité cliniques

Une étude clinique de phase 3 de 52 semaines, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contre traitement actif, a été menée chez des patients adultes ( $\geq 18$  ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de Pompe. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir 20 mg/kg de la cipaglusosidase alfa en association avec le miglustat, à raison de 195 mg ou 260 mg en fonction du poids du patient, ou pour recevoir 20 mg/kg de l'alpha-glucosidase alfa en association avec un placebo, toutes les deux semaines pendant 52 semaines. La population d'efficacité comprenait un total de 122 patients, dont 95 avaient été préalablement traités une TES par l'alpha-glucosidase alfa (préalablement traités par TES) et 27 n'avaient jamais reçu de TES (naïfs de TES).

Les données démographiques, les scores au test de marche de 6 minutes (6-Minute Walk Distance, 6MWD) à l'inclusion et la capacité vitale forcée (CVF) en pourcentage de la valeur prédite en position assise étaient généralement similaires dans les 2 bras de traitement, voir Tableau 2. Plus des deux tiers (67 %) des patients préalablement traités par TES étaient sous TES depuis plus de 5 ans avant d'entrer dans l'étude de phase 3 (moyenne de 7,4 ans).

**Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques des patients à l'inclusion**

<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>	<b>Cipaglusosidase alfa en association avec le miglustat n = 85</b>	<b>Alglucosidase alfa en association avec le placebo n = 37</b>
Âge au moment du consentement éclairé (ans) moyenne (ET)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Sexe masculin (en n et %)	36 (42,4)	19 (51,4)
Poids (kg), moyenne (ET)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Préalablement traités par TES, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Âge à la première dose de TES (ans), moyenne (ET)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), moyenne (ET)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
CVF % en position assise, moyenne (ET)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD : distance de marche de 6-minutes; CVF % : capacité vitale forcée en % de la valeur prédite ; ET : écart-type ; TES : thérapie enzymatique de substitution

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient l'évaluation du test 6MWD (critère d'évaluation principal) et la CVF prédite en pourcentage en position assise. Les principaux critères

d'évaluation pharmacodynamiques comprenaient les taux de créatine kinase (CK) sériques et de tétrasaccharides de glucose urinaires (Hex-4).

### Fonction motrice

#### *Test de marche de 6 minutes (6MWD) à 52 semaines*

Tous les patients (préalablement traités par TES et naïfs de TES) traités par la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat présentaient une amélioration moyenne de la distance de marche de 20 mètres par rapport à l'inclusion, contre une amélioration moyenne de 8,3 mètres chez les patients traités par l'alglucosidase alfa-placebo, indiquant un effet du traitement de la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat de 11,7 mètres (IC à 95 % [-1,0, 24,4] p = 0,07) (Tableau 3).

Les patients préalablement traités par TES et recevant la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat (n = 65) ont présenté une amélioration moyenne de la distance de marche par rapport à l'inclusion de 15,8 mètres, contre une amélioration moyenne de 0,9 mètre avec le traitement par l'alglucosidase alfa en association avec le placebo (n = 30), indiquant un effet du traitement par la cipaglucoisidase alfa-miglustat de 14,9 mètres (IC à 95 % [1,2, 28,6]).

Les patients naïfs d'ERT traités par la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat (n = 20) ont présenté une amélioration moyenne de la distance de marche par rapport à l'inclusion de 28,5 mètres, contre 52,7 mètres chez les patients traités par l'alglucosidase alfa en association avec le placebo (n = 7), indiquant un effet du traitement par la cipaglucoisidase alfa/miglustat de -24,2 mètres (IC à 95 % [-60,0, 11,7]).

**Tableau 3 : Résumé du test de marche de 6 minutes chez tous les patients à 52 semaines**

<b>6MWD (mètres)</b>	<b>Cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat</b>	<b>Alglucosidase alpha en association avec un placebo</b>
A l'inclusion		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (ET)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Médiane	359,5	365,5
Variation par rapport à l'inclusion à la semaine 52		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (ET) (IC à 95 %)	20,0 (3,5) (13,1, 26,9)	8,3 (5,3) (-2,2, 18,8)
Variation par rapport à la semaine 52		
Diff. des moyennes (ErT) (IC à 95 %)		11,7 (6,4) (-1,0, 24,4)
Valeur de p bilatérale		p = 0,07*

Diff. : différence ; ET : écart type ; ErT : erreur type ; IC : intervalle de confiance

\*Données estimées basées sur un modèle mixte pour mesures répétées (mixed model for repeated measures, MMRM)

prenant en compte les dates réelles des évaluations (population ITT OBS) et excluant les valeurs aberrantes.\* Le critère d'évaluation principal n'a pas atteint la supériorité.

## Fonction pulmonaire

### *CVF en % de la valeur prédite en position assise à 52 semaines*

Tous les patients (préalablement traités par TES et naïfs de TES) traités par la cipaglucoaldase alfa en association avec le miglustat ont montré une variation moyenne de la CVF de -1,4 % par rapport à l'inclusion, contre -3,7 % chez les patients traités par l'alglucoaldase alfa-placebo, indiquant un effet du traitement par la cipaglucoaldase alfa-miglustat de 2,3 % (IC à 95 % [0,2, 4,4]) (Tableau 4).

Chez les patients préalablement traités par TES et recevant la cipaglucoaldase alfa en association avec le miglustat (n = 65), la variation moyenne de la CVF par rapport à l'inclusion était de -0,2 %, contre -3,8 % chez les patients traités par l'alglucoaldase alfa en association avec le placebo (n = 30), indiquant un effet du traitement par la cipaglucoaldase alfa-miglustat de 3,6 % (IC à 95 % [1,3, 5,9]).

Chez les patients naïfs de TES et recevant la cipaglucoaldase alfa en association avec le miglustat (n = 20), la variation moyenne de la CVF par rapport à l'inclusion était de -5,2 %, contre -2,4 % chez les patients traités par l'alglucoaldase alfa-placebo (n = 7), indiquant un déclin similaire de -2,8% entre les deux groupes avec un IC à 95 % (-7,8, 2,3).

**Tableau 4 : Résumé de la CVF en % de la valeur prédite chez tous les patients à 52 semaines**

<b>CVF prédite en pourcentage en position assise</b>	<b>Cipaglucoaldase alfa en association avec le miglustat</b>	<b>Alglucoaldase alfa en association avec un placebo</b>
Inclusion	n = 85	n = 37
Moyenne (ET)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Médiane	70,0	71,0
Variation par rapport à l'inclusion à la semaine 52		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (ET) (IC à 95 %)	-1,4 (0,6) (-2,5, -0,3)	-3,7 (0,9) (-5,4, -2,0)
Variation par rapport à la semaine 52		
Diff. des moyennes (ErT) (IC à 95 %)		2,3 (1,1) (0,2, 4,4)

Diff. : différence ; ET : écart type ; ErT : erreur type ; IC : intervalle de confiance

Données rapportées basées sur un modèle mixte pour l'analyse des mesures répétées (mixed model for repeated measures, MMRM) avec le point temporel réel des évaluations (population ITT-OBS) excluant les valeurs aberrantes dans la population ITT.

### *Critères d'évaluation secondaires*

Les effets observés pour les critères d'évaluation secondaires vont dans le sens des conclusions issues du test de marche de 6 minutes et de la CVF en % de la valeur prédite en position assise.

Les patients traités par 20 mg/kg de la cipaglucoaldase alfa en association avec le stabilisateur enzymatique, le miglustat, toutes les deux semaines ont montré une réduction moyenne de la CK de -22,4 % par rapport à une augmentation moyenne de +15,6 % chez les patients traités par l'alglucoaldase alfa-placebo et une réduction moyenne de -31,5 % de l'Hex-4 par rapport à une augmentation moyenne de +11,0 % chez les patients traités par l'alglucoaldase alfa et placebo, après 52 semaines.

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la cipaglucoaldase alfa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique

dans le traitement de la glycoséose de type II (maladie de Pompe) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La cipaglusidase alfa a été évaluée avec et sans le miglustat chez 11 patients ambulatoires atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe préalablement traités par TES. Les concentrations maximales ont été atteintes vers la fin de la perfusion IV d'une durée de 4 heures et ont diminué de manière biphasique jusqu'à 24 heures après le début de la perfusion.

**Tableau 5 : Résumé pharmacocinétique à la dose clinique**

Paramètres PK	Cipaglusidase alfa 20 mg/kg en association avec miglustat 260 mg	Cipaglusidase alfa 20 mg/kg
C <sub>max</sub> (mcg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
ASC <sub>0-∞</sub> (mcg*h/mL)	1 812 (20,8)	1 410 (15,9)

ASC<sub>0-∞</sub> = aire sous la courbe du temps 0 à l'infini ; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée

### Distribution

La cipaglusidase alfa ne devrait pas se lier aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution moyen de la cipaglusidase alfa variait de 2,0 à 4,7 l. La demi-vie de distribution a augmenté de 48 % après l'utilisation de la cipaglusidase alfa et du miglustat. Parallèlement, la clairance plasmatique a diminué de 27%.

Après l'administration d'une dose unique de 260 mg de miglustat en association avec 20 mg/kg de cipaglusidase alfa chez des adultes à jeun atteints de la maladie de Pompe dans le cadre d'une étude de phase 1/2, l'ASC<sub>0-24h</sub> partielle de la protéine GAA totale (temps correspondant à la concentration maximale à la fin de perfusion jusqu'à 24 heures après le début de la perfusion) a augmenté de 44 % par rapport à 20 mg/kg de cipaglusidase alfa en monothérapie.

La cipaglusidase alfa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

### Élimination

La cipaglusidase alfa est éliminée principalement dans le foie par hydrolyse protéolytique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de la cipaglusidase alfa variait de 1,6 à 2,6 heures.

### Populations particulières

#### *Sexe, personnes âgées et origine ethnique/ethnicité*

D'après l'analyse pharmacocinétique de population groupée, le sexe, l'âge (18 à 74 ans), l'origine ethnique/ethnicité n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la cipaglusidase alfa en association avec le miglustat. Sur le nombre total de patients traités par la cipaglusidase alfa en association avec le miglustat dans les études cliniques sur la forme tardive de la maladie de Pompe, 17 (11 %) étaient âgés de 65 à 74 ans, et aucun n'était âgé de 75 ans et plus.

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique de la cipaglusidase alfa en association avec le miglustat n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### *Insuffisance rénale*

Aucune étude avec la cipaglucoSIDase alfa en association avec un traitement par le miglustat n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination de la cipaglucoSIDase alfa ne devrait pas être affectée en cas d'insuffisance rénale.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques concernant la cipaglucoSIDase alfa et issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à dose unique et à doses répétées, n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme.

### Toxicologie sur la reproduction et le développement

Dans une étude de segment I chez des rats mâles, il n'y a eu aucun effet sur la spermatogénèse lors de l'administration de la cipaglucoSIDase alfa avec le miglustat, ou lors de l'administration de la cipaglucoSIDase alfa seule.

Dans une étude de segment I sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, une perte avant implantation a été observée dans la composante fertilité femelle de l'étude à la fois dans le groupe miglustat seul et dans le groupe de traitement combiné et a été considérée comme liée au miglustat. Pour le traitement combiné, les marges à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de cipaglucoSIDase alfa et de miglustat ont été respectivement 27 et 4, sur la base de l'exposition à l'ASC plasmatique.

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal de segment II, aucun effet indésirable directement attribuable à la cipaglucoSIDase alfa ou au miglustat n'a été observé chez les rates gravides ou leur progéniture.

Dans une étude sur le développement embryonnaire et fœtal chez le lapin, les effets maternels, y compris la diminution de la consommation de nourriture et des gains de poids corporel, étaient évidents pour le groupe recevant l'association et le miglustat seul. L'association de cipaglucoSIDase alfa et de miglustat (mais pas de cipaglucoSIDase alfa sans miglustat) a entraîné une augmentation des malformations cardiovasculaires (tronc pulmonaire atrétique, anomalie de la cloison ventriculaire et dilatation de la crosse aortique) chez les lapins à une exposition 16 fois et 3 fois supérieure à la DMRH de la cipaglucoSIDase alfa et du miglustat, respectivement, sur la base d'une dose unique, ou 112 fois et 21 fois, respectivement, sur la base d'un dosage cumulé. Toutefois, il n'est pas possible d'exclure que les effets indésirables sur l'embryon et le fœtus observés chez les lapins aient pu se produire à la suite d'une exposition unique à l'association. Une dose sans effet nocif observé (NOAEL) n'a pas pu être établie pour le groupe de l'association car une seule dose de l'association a été testée.

Dans une étude de développement prénatal et postnatal de segment III chez les rats, aucun effet indésirable sur le développement maternel ou post-natal directement attribué à la cipaglucoSIDase alfa ou au miglustat n'a été observé. L'évaluation du lait chez les rates du groupe traité par la combinaison a mis en évidence une sécrétion du miglustat et une excrétion de la cipaglucoSIDase alfa dans le lait. Deux heures et demie après administration chez les rates, le ratio de l'exposition de cipaglucoSIDase alfa dans le lait par rapport au plasma était de 0,038.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Citrate de sodium dihydraté (E331)  
Acide citrique monohydraté (E330)

Mannitol (E421)  
Polysorbate 80 (E433)

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

### Emballage extérieur non ouvert

3 ans

### Médicament reconstitué

Après reconstitution, la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé pour une dilution immédiate, les délais et conditions de conservation en cours d'utilisation avant la dilution sont sous la responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C

### Médicament dilué

Après la dilution et la reconstitution, il a été démontré que la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation était assurée entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour permettre la perfusion.

### Utilisation de techniques aseptiques

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour permettre la perfusion.

Ne pas congeler le flacon reconstitué ou la solution diluée de cipaglucoSIDase alfa dans la poche pour perfusion.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

105 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 20 mL en verre borosilicaté neutre de type I transparent scellé muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle de 20 mm et d'un opercule en aluminium avec bouton en plastique gris foncé.

Boîtes contenant 1, 10 et 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Préparation avant la perfusion

Utilisez une technique aseptique.

Chaque flacon de Pombiliti est à usage unique.

### Calcul de la dose

Déterminez le nombre de flacons de Pombiliti à reconstituer en fonction du poids corporel du patient.

1. Poids corporel du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose du patient (mg)
2. Dose du patient (en mg) divisée par 105 (mg par flacon) = nombre de flacons à reconstituer
  - Si le nombre de flacons comprend une décimale, arrondissez au nombre entier supérieur.

Exemple : un patient de 65 kg dosé à 20 mg/kg

- Dose du patient (mg) :  $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} =$  dose totale de 1 300 mg
- Nombre de flacons à reconstituer :  $1\,300 \text{ divisés par } 105 \text{ mg par flacon} = 12,38$  flacons et **arrondissez** à 13 flacons au maximum.

Prélevez 7,0 ml dans chacun des 12 premiers flacons ;

0,38 flacon x 7,0 ml = 2,66 ml arrondis à 2,7 ml, prélevés dans le 13e flacon.

### Éléments nécessaires à la reconstitution et à la dilution

- Flacons de Pombiliti 105 mg
  - Eau stérile pour préparations injectables à température ambiante de 20 °C à 25 °C
  - Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à température ambiante de 20 °C à 25 °C
- Remarque : choisir une taille de poche en fonction du poids corporel du patient.
- Une aiguille de **calibre 18 ou de diamètre inférieur**.

### Activités avant reconstitution

- Les flacons de Pombiliti doivent être retirés du réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et laissés à température ambiante (c.-à-d. environ 30 minutes entre 20 °C et 25 °C).
- Ne pas utiliser si la poudre lyophilisée est décolorée, si la fermeture est endommagée ou si le bouton de l'opercule est retiré.

### Reconstitution de la poudre lyophilisée

1. Reconstituez chaque flacon en ajoutant lentement 7,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables au goutte-à-goutte à l'intérieur du flacon plutôt que directement sur la poudre lyophilisée. Évitez l'impact forcé de l'eau stérile pour préparations injectables sur la poudre lyophilisée, ainsi que la formation de mousse.

2. Inclinez et faites doucement tourner chaque flacon pour dissoudre la poudre. Ne pas retourner, remuer ou secouer le flacon. La reconstitution de la poudre lyophilisée prend généralement 2 minutes.
3. Effectuez une inspection des flacons reconstitués pour détecter la présence éventuelle de particules et de décoloration. Le volume reconstitué apparaît comme une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte de particules étrangères et pratiquement exempte de particules, sous forme de particules blanches à translucides. Ne pas utiliser en cas d'observation d'une matière étrangère ou si la solution est décolorée lors d'une inspection immédiate
4. Répétez les étapes ci-dessus pour le nombre de flacons nécessaires à la dilution.

#### Dilution et préparation de la poche pour perfusion

1. Sélectionnez une poche intraveineuse (IV) avec un volume suffisant pour atteindre une plage de concentration cible finale de 0,5 mg/ml à 4 mg/ml pour la solution diluée de la cipaglusosidase alfa pour perfusion IV.
2. Retirez l'espace d'air à l'intérieur de la poche pour perfusion. Prélevez un volume égal de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) qui sera remplacé par le volume total (ml) de cipaglusosidase alfa reconstituée.
3. Le volume reconstitué permet le retrait exact de 7,0 ml (équivalant à 105 mg) de chaque flacon. En utilisant une seringue avec une aiguille d'un diamètre ne dépassant pas celui d'une aiguille de calibre 18, prélever lentement la solution reconstituée des flacons, y compris la dose inférieure à 7,0 ml pour le flacon partiel, jusqu'à obtenir la dose du patient. Évitez la formation de mousse dans la seringue. Détruisez toute solution reconstituée restante dans le dernier flacon.
4. Injectez lentement la solution de cipaglusosidase alfa reconstituée directement dans la poche pour solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). N'ajoutez pas directement dans l'espace d'air qui pourrait encore rester dans la poche de perfusion.
5. Retournez délicatement la poche ou massez-la pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ou agiter excessivement la poche pour perfusion. N'utilisez pas de tube pneumatique pour transporter la poche de perfusion.
6. Répétez les étapes sur la (les) poche(s) de perfusion restante(s) pour obtenir le volume total (ml) de cipaglusosidase alfa reconstituée nécessaire à l'administration de la dose au patient.

La solution pour perfusion doit être administrée aussitôt que possible après la préparation de la dilution à température ambiante, voir rubrique 4.2.

#### Préparation à l'administration

S'il n'est pas possible de démarrer la perfusion après dilution, la solution diluée est stable jusqu'à 24 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Le stockage à température ambiante n'est pas recommandé, se référer aux conditions de stockage en cours d'utilisation. Ne pas congeler ni secouer.

La poche de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant la cipaglusosidase alfa diluée est administrée à l'aide d'une pompe à perfusion.



Avant la perfusion, inspectez la poche de perfusion pour vérifier la présence de mousse ; si tel est le cas, attendez qu'elle se soit dissipée. Évitez d'agiter et manipulez délicatement la poche de perfusion pour éviter la formation de mousse.

Une tubulure d'administration intraveineuse doit être utilisée avec un filtre en ligne à faible liaison protéinique de 0,2 micron. Si la tubulure IV se bloque pendant la perfusion, changez le filtre.

Les autres médicaments ne doivent pas être perfusés dans la même ligne IV que la solution de cipaglucoisidase alfa diluée.

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Block 1, Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolin Road  
Blanchardstown, Dublin  
D15 AKK1  
Irlande  
E-mail : [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1714/001  
EU/1/22/1714/002  
EU/1/22/1714/003

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 mars 2023

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.